

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cuopril 1 mg/ml mikstur, oppløsning
Cuopril 5 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 1 mg eller 5 mg kaptopril.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 0,25 mg natriumbenzoat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning
pH 2,5-3,5

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon: Cuopril er indisert ved behandling av hypertensjon.

Hjertesvikt: Cuopril er indisert ved behandling av kronisk hjertesvikt med redusert systolisk ventrikkelfunksjon, i kombinasjon med diuretika og når det er passende, digitalis og betablokkere (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Hjerteinfarkt:

- *Korttidsbehandling (4 uker):* Cuopril er indisert hos alle klinisk stabile pasienter i løpet av de første 24 timene etter et infarkt.
- *Langtidsbehandling for å forebygge symptomatisk hjertesvikt:* Cuopril er indisert hos klinisk stabile pasienter med asymptomatisk venstre ventrikel dysfunksjon (ejeksjonsfraksjon $\leq$ 40 %).

Type 1 diabetisk nefropati: Cuopril er indisert ved behandling av diabetisk nefropati med makroproteinuri hos pasienter med type 1 diabetes (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør tilpasses individuelt i samsvar med pasientens profil (se pkt. 4.4) og blodtryksrespons. Anbefalt maksimal døgndose er 150 mg.

Cuopril kan tas før, under og etter måltider.

Hypertensjon

Anbefalt startdose er 25-50 mg daglig fordelt på to doser. Dosen kan, ved behov, økes trinnvis med intervaller på minst 2 uker til 100-150 mg per dag fordelt på to doser, til ønsket blodtrykk nås. Cuopril kan brukes alene eller sammen med andre antihypertensiva, spesielt tiazid-diuretika (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Dosering én gang daglig kan være hensiktsmessig ved samtidig bruk av andre antihypertensiva, som for eksempel tiazid-diuretika.

Hos pasienter med et svært aktivt renin-angiotensin-aldosteron-system (hypovolemi, renovaskulær hypertensjon, hjertedekompensasjon) bør behandlingen begynne med en enkelt dose på 6,25 mg eller 12,5 mg. Oppstart av denne behandlingen bør skje under nøye medisinsk overvåkning. Deretter bør disse dosene bli gitt to ganger daglig. Dosen kan økes gradvis til 50 mg per dag i én eller to doser, og kan ved behov økes til 100 mg per dag i én eller to doser.

Hjertesvikt

Behandling med Cuopril ved hjertesvikt bør igangsettes under nøye medisinsk overvåkning. Vanlig startdose er 6,25-12,5 mg to eller tre ganger daglig. Opptrapping til vedlikeholdsdose (75-150 mg per dag) bør utføres basert på pasientens respons, kliniske status og toleranse, opp til maksimalt 150 mg per dag i oppdelte doser. Dosen bør økes trinnvis med intervaller på minst 2 uker slik at pasientens respons kan vurderes.

Hjerteinfarkt

Korttidsbehandling: Behandling med kaptopril bør begynne på sykehus så raskt som mulig etter debut av tegn og/eller symptomer på hjerteinfarkt hos pasienter som er hemodynamisk stabile. En testdose på 6,25 mg administreres, etterfulgt av en dose på 12,5 mg 2 timer senere, og så en dose på 25 mg 12 timer senere. Fra og med neste dag gis 100 mg kaptopril per dag fordelt på to daglige doser som kontinueres i 4 uker, dersom det ikke inntreffer hemodynamiske bivirkninger. Etter 4 ukers behandling bør pasientens tilstand vurderes på nytt før en avgjørelse tas om behandling i postinfarktfasen.

Langtidsbehandling: Hvis behandling med kaptopril ikke er påbegynt i løpet av de første 24 timene etter akutt hjerteinfarkt, anbefales det at behandling innføres mellom 3 og 16 dager etter infarkt når de nødvendige behandlingsvilkår er oppnådd (hemodynamisk stabilitet og kontroll med eventuell resterende iskemi). Behandling bør igangsettes på sykehus under nøye medisinsk overvåkning (spesielt av blodtrykket) inntil en dose på 75 mg nås. Startdosen må være lav (se pkt. 4.4), spesielt hvis pasienten har normalt eller lavt blodtrykk ved oppstart av behandling. Behandlingen startes med en dose på 6,25 mg, etterfulgt av 12,5 mg 3 ganger daglig i 2 dager, og deretter eventuelt 25 mg 3 ganger daglig hvis det ikke har oppstått hemodynamiske reaksjoner. Anbefalt dose for effektiv kardioprotektiv effekt ved langtidsbehandling er 75-150 mg daglig fordelt på to eller tre doser. I tilfeller med symptomatisk hypotensjon, som ved hjertesvikt, kan dosen av diuretika og/eller andre kardilaterende legemidler reduseres for å oppnå "steady state" dose kaptopril. Ved behov justeres dosen av kaptopril i samsvar med pasientens kliniske reaksjoner. Kaptopril kan gis sammen med annen infarktbehandling, som for eksempel trombolytiske legemidler, betablokkere og acetylsalisylsyre.

Type 1 diabetisk nefropati

Hos pasienter med type 1 diabetisk nefropati er anbefalt daglig dose kaptopril 75-100 mg i oppdelte doser. Hvis ytterligere reduksjon av blodtrykket er ønskelig, anbefales annen antihypertensiv behandling i tillegg.

Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom kaptopril i hovedsak utskilles gjennom nyrene, bør dosen reduseres eller doseintervallet forlenges hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Når samtidig behandling med diuretika er nødvendig, foretrekkes et loop-diuretikum (for eksempel furosemid) fremfor et tiazid-diuretikum hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales følgende dosering for å unngå akkumulering av kaptopril:

Kreatinin-clearance (ml/min/1,73 m ²)	Startdose (mg/dag)	Maksimal døgndose (mg)
> 40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Eldre pasienter

I likhet med andre antihypertensiva, bør en lavere startdose vurderes (6,25 mg 2 ganger daglig) hos eldre pasienter som kan ha nedsatt nyrefunksjon eller annen organsvikt (se ovenfor og pkt. 4.4).

Dosen bør titreres mot blodtryksresponsen og holdes så lav som mulig for å oppnå tilfredsstillende kontroll.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt ved bruk av kaptopril er ikke blitt fullstendig fastslått. Bruk av kaptopril hos barn og ungdom bør kun påbegynnes under nøye medisinsk overvåkning. Startdosen er ca. 0,3 mg/kg kroppsvekt pr. døgn. For pasienter som krever spesielle forsiktighetsregler (barn med nedsatt nyrefunksjon, premature, nyfødte og spedbarn, fordi deres nyrefunksjon ikke er den samme som hos større barn og voksne) er datagrunnlaget særlig begrenset og startdosen bør reduseres f.eks. 0,15 mg/kg kroppsvekt pr. døgn. Generelt doseres kaptopril hos barn 3 ganger daglig, men dose og doseintervall bør justeres individuelt etter pasientens respons.

Administrasjonsmåte

Kun for oral administrering. På grunn av miksturens lave pH-verdi (pH 2,5-3,5) bør pasienten oppfordres til å skylle munnen med vann etter inntak, se også pkt. 4.4.

Om nødvendig kan kaptopril-oppløsningen administreres via en polyuretan-nasogastrisk ernæringssonde. For mer informasjon se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre ACE-hemmere.
- Tidligere angioødem i tilknytning til tidligere behandling med ACE-hemmer.
- Arvelig/idiopatisk angioneurotisk ødem.
- Samtidig bruk av sakubitril/valsartan. Behandling med kaptopril må ikke startes opp før 36 timer etter siste dose med sakubitril/valsartan er tatt (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Cuopril og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/minutt/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypotensjon

Hypotensjon sees sjelden hos pasienter med ukomplisert hypertensjon. Symptomatisk hypotensjon er mer sannsynlig hos hypertensive pasienter som har ubalanse i væske- og/eller saltnivåene som følge av intensiv diuretisk behandling, saltfattig diett, diaré, oppkast eller hemodialyse. Ubalanse i væske- og/eller saltnivåene bør korrigeres før pasienten behandles med en ACE-hemmer, og en lavere startdose bør vurderes.

Pasienter med hjertesvikt har høyere risiko for hypotensjon, og en lavere startdose anbefales når behandling med ACE-hemmer startes. Omfanget av nedgangen er størst tidlig i behandlingsforløpet; denne effekten stabiliserer seg i løpet av 1 til 2 uker, og går vanligvis tilbake til nivåer før behandling innen to måneder, uten reduksjon i terapeutisk effekt. Når dosen av kaptopril eller diuretika økes hos pasienter med hjertesvikt, må det utvises forsiktighet.

I likhet med andre antihypertensive stoffer, kan overdreven blodtrykksreduksjon hos pasienter med iskemisk kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom gi økt risiko for hjerteinfarkt eller slag. Hvis det oppstår hypotensjon, skal pasienten plasseres i liggende stilling. Intravenøs tilførsel av fysiologisk saltvann kan være nødvendig.

Spedbarn, spesielt nyfødte, kan være mer utsatt for de uønskede hemodynamiske effektene av kaptopril. Overdreven, langvarig og uforutsigbar reduksjon i blodtrykk og tilhørende komplikasjoner, inkludert oliguri og anfall er rapportert.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon når pasienter med bilateral renal arteriostenose eller stenose av arterien til én enkelt fungerende nyre behandles med ACE-hemmere. Tap av nyrefunksjon kan oppstå med kun små forandringer i serumkreatinin. Hos slike pasienter bør behandling startes under grundig medisinsk kontroll med lavere doser, nøye titrering og overvåking av nyrefunksjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance ≤ 40 ml/minutt), må startdosen med kaptopril justeres i samsvar med pasientens kreatinin-clearance (se pkt. 4.2), og deretter som en funksjon av pasientens respons på behandlingen. Rutinemessig kontroll av kalium og kreatinin er del av den normale medisinske oppfølgingen av slike pasienter.

Overfølsomhet/angioødem

Angioødem i ekstremiteter, ansikt, lepper, slimhinner, tunge, glottis eller larynks kan forekomme hos pasienter som behandles med ACE-hemmere, inkludert kaptopril. Dette kan oppstå når som helst under behandlingen, spesielt i løpet av den første behandlingsuken. I sjeldne tilfeller kan det imidlertid oppstå alvorlig angioødem etter måneder eller år med langvarig behandling med en ACE-hemmer. I slike tilfeller må behandling avbrytes umiddelbart. Hensiktsmessig overvåking bør igangsettes for å sikre at symptomene har forsvunnet fullstendig før pasienten utskrives. I tilfeller der hevelsene er begrenset til ansikt og lepper, bedres vanligvis tilstanden uten behandling, selv om antihistaminer kan være nyttig for å lindre symptomer. Angioødem som omfatter tunge, glottis eller larynks kan være fatalt. Ved slike tilfeller, er det sannsynlig at luftveisobstruksjon oppstår, og hensiktsmessig behandling, som kan omfatte subkutan adrenalinoppløsning 1:1000 (0,3-0,5 ml) og/eller tiltak for å sikre frie luftveier, bør igangsettes umiddelbart. Pasienten må legges inn på sykehus og være under observasjon i minst 12 til 24 timer, og vedkommende bør ikke skrives ut før symptomene har forsvunnet fullstendig.

Det er rapportert at mørkhudete av afrikansk opprinnelse som får ACE-hemmere har en høyere insidens av angioødem sammenlignet med andre.

Pasienter som tidligere har hatt angioødem som ikke var relatert til behandling med ACE-hemmere, kan ha økt risiko for angioødem under behandling med en ACE-hemmer (se pkt. 4.3).

Intestinalt angioødem er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter behandlet med ACE-hemmere. Disse pasientene fikk abdominale smerter (med eller uten kvalme og oppkast), i enkelte tilfeller uten forutgående ansiktsødem, og C1-esterasenivåene var normale. Angioødem ble diagnostisert ved prosedyrer som omfatter CT-skanning eller ultralyd eller ved kirurgi, og symptomene gikk tilbake etter at behandlingen med ACE-hemmeren ble avsluttet. Intestinalt angioødem bør inkluderes i differensialdiagnosen for pasienter som bruker ACE-hemmere og som har abdominale smerter (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av kaptopril og sakubitril/valsartan er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem (se pkt. 4.3). Sakubitril/valsartan må ikke startes opp før 36 timer etter at siste dose med kaptopril er tatt. Behandling med kaptopril må ikke startes opp før 36 timer etter siste dose med sakubitril/valsartan er tatt (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av ACE-hemmere og racekadotril, mTOR-hemmere (for eksempel sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan øke risikoen for angioødem (for eksempel hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) (se pkt. 4.5). Forsiktighet må utvises før oppstart av behandling med racekadotril, mTOR-hemmere (for eksempel sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos pasienter som bruker ACE-hemmere.

Insulin autoimmun syndrom (IAS)

Det er rapportert om tilfeller av insulin autoimmun syndrom (IAS), inkludert alvorlige hypoglykemiske hendelser, under behandling med captopril (se punkt 4.8). Hvis det er mistanke om IAS, bør captopril seponeres og passende behandling igangsettes.

Hoste

Hoste har vært rapportert ved bruk av ACE-hemmere. Denne hosten er vanligvis ikke-produktiv, vedvarende og forsvinner når behandlingen avsluttes.

Leversvikt

I sjeldne tilfeller har ACE-hemmere blitt forbundet med et syndrom som begynner med kolestatisk ikterus og som utvikler seg til fulminant hepatisk nekrose og (enkelte ganger) død. Mekanismen for dette syndromet er ikke kjent. Pasienter som får ACE-hemmere, og som utvikler gulsott eller markert økning i leverenzymnivåene, må avbryte behandlingen med ACE-hemmere og få annen nødvendig medisinsk behandling.

Serumkalium

ACE-hemmere, inkludert kaptopril, kan forårsake en økning i serumkaliumverdiene fordi de hemmer frigjøring av aldosteron. Effekten er vanligvis ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hyperkalemi kan likevel forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og/eller pasienter som er under samtidig behandling med kaliumtilskudd (inkludert kaliumholdige salterstatninger), kaliumsparende diuretika, trimetoprim eller trimetoprim/sulfametoksazol og spesielt aldosteronantagonister eller angiotensinreseptor-blokkere. Kaliumsparende diuretika og angiotensinreseptor-blokkere bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tar ACE-hemmere, og serumkalium samt nyrefunksjon bør overvåkes nøye (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med litium

Kombinasjonen av litium og kaptopril anbefales ikke, på grunn av forsterket litiumtoksisitet (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralstenose/obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

ACE-hemmere skal brukes med forsiktighet hos pasienter med venstre ventrikkelsvikt og unngås helt i tilfeller med kardiogent sjokk og betydelig hemodynamisk obstruksjon.

Nøytropeni/agranulocytose

Nøytropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anemi er rapportert hos pasienter som får ACE-hemmere, inkludert kaptopril. Hos pasienter med normal nyrefunksjon og ingen andre kompliserende faktorer, forekommer nøytropeni sjeldent. Kaptopril skal brukes med svært stor forsiktighet hos pasienter med kollagen vaskulær sykdom, pasienter som gjennomgår immunosuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombinasjon av disse kompliserende faktorene, spesielt hvis pasienten allerede har nedsatt nyrefunksjon. Enkelte av disse pasientene utviklet alvorlige infeksjoner, som i noen få tilfeller ikke lot seg behandle med intensiv antibiotikabehandling.

Hvis kaptopril brukes hos slike pasienter, bør telling av hvite blodceller og differensieltellinger utføres før behandlingen, hver 2. uke i løpet av de 3 første månedene med kaptoprilbehandling og deretter med jevne mellomrom. I behandlingsperioden må alle pasienter instrueres om å rapportere eventuelle tegn på infeksjon (for eksempel sår hals, feber). I slike tilfeller må en differensieltelling av hvite blodceller utføres. Bruk av kaptopril og annen samtidig medisiner (se pkt. 4.5) skal avbrytes hvis det påvises eller er mistanke om nøytropeni (nøytrofile celler $< 1000/\text{mm}^3$).

Hos de fleste pasienter vil antall nøytrofile celler raskt gå tilbake til et normalt nivå når behandling med kaptopril opphører.

Proteinuri

Proteinuri forekommer spesielt hos pasienter som allerede har nedsatt nyrefunksjon eller får relativt høye doser med ACE-hemmere.

Totalt urinproteinnivå > 1 gram per dag er funnet hos omkring 0,7 % av pasientene som får kaptopril. Størstedelen av pasientene viste tegn på tidligere nyresykdom eller hadde fått relativt høye doser kaptopril (over 150 mg/dag), eller begge deler. Nefrotisk syndrom ble funnet hos omkring en femtedel av pasienter med proteinuri. I de fleste tilfellene avtok eller forsvant symptomene på proteinuri i løpet av seks måneder, uavhengig av om behandlingen med kaptopril ble avbrutt eller ikke. Endringer i parametrene for nyrefunksjon, for eksempel BUN og kreatinin, forekom sjelden hos pasienter med proteinuri.

Hos pasienter med eksisterende nyresykdom må urinproteinnivået måles (urinstix ved første vannlating om morgenen) før behandling og deretter med jevne mellomrom.

Anafylaktiske reaksjoner ved desensibilisering

Enkelte tilfeller av vedvarende livstruende anafylaktiske reaksjoner er rapportert hos pasienter som gjennomgikk desensibiliseringsbehandling med bie- eller vepsegift samtidig som de ble medisineret med en annen ACE-hemmer. De samme pasientene unngikk reaksjonene da behandlingen med ACE-hemmeren ble midlertidig avbrutt, men disse dukket opp igjen da pasientene utilsiktet ble utsatt for samme behandling igjen. Derfor må forsiktighet utvises hos pasienter som behandles med ACE-hemmere ved slike desensibiliseringsprosedyrer.

Anafylaktiske reaksjoner ved high flux-dialyse/eksponering for lipoprotein-aferesemembran

Det er rapportert om anafylaktiske reaksjoner hos pasienter som har gjennomgått hemodialyse med high flux-dialysemembraner eller som gjennomgår low-density lipoprotein (LDL)-afereose med dekstran-sulfat-absorpsjon. For slike pasienter bør bruk av annen type dialysemembran eller annen medikamentell behandling vurderes.

Kirurgi/anestesi

Hypotensjon kan forekomme hos pasienter ved større kirurgiske inngrep eller ved behandling med anestesiprodukter som det er påvist kan gi redusert blodtrykk. Resulterende hypotensjon kan korrigeres ved volumøkning.

Diabetespasienter

Glykeminivåene må overvåkes nøye hos diabetespasienter som behandles med perorale antidiabetika eller insulin, spesielt i den første behandlingsmåneden med en ACE-hemmer.

Nyrefunksjon hos pasienter med hjertesvikt

Noen pasienter kan utvikle stabile økninger av BUN og serumkreatinin > 20 % over normalt eller baselinje ved langtidsbehandling med kaptopril. Noen få pasienter, vanligvis de med alvorlig eksisterende nyresykdom, krevde seponering av behandlingen på grunn av gradvis økende kreatinin.

Risiko for hypokalemi

Kombinasjon av en ACE-hemmer og tiazid-diuretika utelukker ikke at hypokalemi oppstår. Kaliumnivåene bør overvåkes regelmessig.

Etniske forskjeller

I likhet med andre ACE-hemmere har kaptopril tilsynelatende redusert blodtrykkssenkende effekt hos mørkhudete av afrikansk opprinnelse i forhold til andre, kanskje som en følge av høyere prevalens av lavt reninnivå i denne hypertensive populasjonen.

Graviditet

Behandling med ACE-hemmere bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med ACE-hemmere stanses umiddelbart og, hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under spesialistovervåking og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Munnhygiene

På grunn av den lave pH-verdien i miksturen (pH 2,5-3,5) bør pasienten oppfordres til å opprettholde god munnhygiene og gå på rutinemessige tannlegebesøk under behandlingen.

Advarsel om hjelpestoff

Natriumbenzoat (E211): Dette legemidlet inneholder 0,25 mg natriumbenzoat i hver ml dose.

Natriumbenzoat kan føre til økt hyppighet av gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte babyer (opptil 4 ukers alder).

Natrium: Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som fører til økt risiko for angioødem

Samtidig bruk av ACE-hemmere og sakubitril/valsartan er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig bruk av ACE-hemmere med racekadotril, mTOR-hemmere (f. eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan også øke risikoen for angioødem (se pkt. 4.4).

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger

Selv om serumkalium vanligvis forblir innenfor normale grenser, kan hyperkalemi oppstå hos noen pasienter som er behandlet med kaptopril. Kaliumsparende diuretika (for eksempel spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger kan føre til betydelig økning av serumkalium. Forsiktighet skal også utvises når kaptopril administreres sammen med andre legemidler som øker serumkalium slik som trimetoprim og kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) siden trimetoprim er kjent for å ha kaliumsparende vanddrivende effekt som amilorid. Kombinasjon av kaptopril sammen med de nevnte legemidlene anbefales derfor ikke. Hvis samtidig bruk er indisert på grunn av påvist hypokalemi, bør slik medisinerings brukes med forsiktighet og med hyppig kontroll av serumkalium (se pkt. 4.4).

Ciklosporin

Hyperkalemi kan forekomme ved samtidig bruk av ACE-hemmere og ciklosporin. Overvåking av serumkalium anbefales.

Heparin

Hyperkalemi kan forekomme ved samtidig bruk av ACE-hemmere og heparin. Overvåking av serumkalium anbefales.

Diuretika (tiazid eller loop-diuretika)

Behandling med høye diuretikadoser kan føre til væskereduksjon og risiko for hypotensjon ved oppstart av behandling med kaptopril (se pkt. 4.4). Den hypotensive effekten kan reduseres ved å

avbryte diuretikabehandlingen, ved å øke væske- eller saltinntaket, eller ved å starte behandling med lav kaptoprildose. Det er imidlertid ikke funnet klinisk interaksjon av betydning ved konkrete studier med hydroklorotiazid eller furosemid.

Andre antihypertensive stoffer

Kaptopril har blitt gitt samtidig med andre vanlige antihypertensiva (for eksempel betablokkere og langtidsvirkende kalsiumkanal-blokkere). Samtidig bruk av disse medikamentene kan øke den hypotensive effekten av kaptopril. Behandling med nitroglyserin og andre nitrater, eller andre vasodilatatorer, bør benyttes med forsiktighet.

Alfablokkere

Samtidig bruk av alfablokkere kan øke de antihypertensive effektene av kaptopril og øke risikoen for ortostatisk hypertensjon.

Behandling ved akutt hjerteinfarkt

Kaptopril kan brukes samtidig med acetylsalisylsyre (i kardiologiske doser), trombolytika, betablokkere og/eller nitrater hos pasienter med hjerteinfarkt.

Litium

Reversible økninger i serumlitium og toksisitet er rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Samtidig bruk av tiazid-diuretika kan gi økt risiko for litiumtoksisitet og forsterke den allerede store risikoen for litiumtoksisitet med ACE-hemmere. Kombinasjon av kaptopril og litium anbefales derfor ikke. Dersom denne kombinasjonen er nødvendig, anbefales nøye overvåking av serumlitium (se pkt. 4.4).

Trisykliske antidepressiva/antipsykotika

ACE-hemmere kan forsterke den hypotensive effekten av enkelte trisykliske antidepressiva og antipsykotika (se pkt. 4.4). Postural hypotensjon kan forekomme.

Allopurinol, prokainamid, cytostatika eller immunosuppressive stoffer

Samtidig behandling med ACE-hemmere kan gi økt risiko for leukopeni, spesielt når ACE-hemmere brukes i høyere doser enn gjeldende anbefalinger.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

Det er beskrevet at ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og ACE-hemmere har en additiv effekt på økning i serumkalium, samtidig som nyrefunksjonen kan reduseres. Økning i serumkalium og forverret nyrefunksjon er i prinsippet reversible effekter. I sjeldne tilfeller kan akutt nyresvikt forekomme, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som eldre eller dehydrerte pasienter. Langtidsbruk av NSAIDs kan redusere den antihypertensive effekten av ACE-hemmere.

Sympatomimetika:

Kan redusere de antihypertensive effektene til ACE-hemmere, og pasienter bør overvåkes nøye.

Antidiabetika

Farmakologiske studier viser at ACE-hemmere, inkludert kaptopril, kan forsterke de blodsukkersenkende effektene av insulin og perorale antidiabetika som for eksempel av sulfonylureatypen. Dersom denne svært sjeldne interaksjonen skulle forekomme, kan det være nødvendig å redusere dosen av antidiabetika ved samtidig behandling med ACE-hemmere.

Klinisk kjemi

Kaptopril kan gi falsk positiv reaksjon på undersøkelse av aceton i urinen.

Kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker

RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med ACE-hemmere er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med ACE-hemmere kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist bør behandling med ACE-hemmere stanses umiddelbart og, hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes. Det er kjent at eksponering for ACE-hemmere i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3.). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for ACE-hemmere i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt ACE-hemmere under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Begrensede farmakokinetiske data viser svært lav konsentrasjon i brystmelk (se pkt. 5.2). Selv om disse konsentrasjonene er tilsynelatende klinisk irrelevante, er ikke bruk av kaptopril anbefalt ved amming av for tidlig fødte spedbarn og under de første få ukene etter fødselen på grunn av en hypotetisk risiko for kardiovaskulære og renale effekter, og på grunn av manglende klinisk erfaring. I tilfeller med eldre spedbarn kan bruk av Cuopril hos ammende mødre vurderes hvis denne behandlingen er nødvendig for moren, og barnet observeres med tanke på bivirkninger.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Som ved bruk av andre antihypertensiva, kan evnen til å kjøre bil og bruke maskiner bli redusert, spesielt i begynnelsen av behandlingen og når doseringen endres. Disse effektene avhenger imidlertid av den enkelte pasients følsomhet.

4.8 Bivirkninger

Hyppighet er definert som: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Bivirkninger rapportert for behandling med kaptopril og/eller ACE-hemmere inkluderer:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Svært sjeldne: nøytropeni/agranulocytose (se pkt. 4.4), pancytopeni spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt 4.4), anemi (inkludert aplastisk og hemolytisk), trombocytopeni, lymfadenopati, eosinofili, autoimmune sykdommer

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Mindre vanlige: nedsatt appetitt

Svært sjeldne: hyperkalemi, hyponatremi, hypoglykemi (se pkt. 4.4)

Psykiatriske lidelser:

Vanlige: søvnforstyrrelser

Svært sjeldne: forvirring, depresjon

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: dysgeusi, svimmelhet

Mindre vanlige: hodepine, parestesi

Sjeldne: døsighet

Svært sjeldne: cerebrovaskulære episoder, inkludert slag og synkope

Øyesykdommer:

Svært sjeldne: uklart syn

Hjertesykdommer:

Mindre vanlige: takykardi, takyarytmi, angina pectoris, palpitasjoner

Svært sjeldne: hjertestans, kardiogent sjokk

Karsykdommer:

Mindre vanlige: hypotensjon (se pkt. 4.4), Raynauds syndrom, rødme, blekhet, ortostatisk hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Vanlige: tørr, irriterende (ikke produktiv) hoste (se pkt. 4.4), dyspné

Svært sjeldne: bronkospasmer, rhinitt, allergisk alveolitt/eosinofil pneumoni

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: kvalme, oppkast, gastriske irritasjoner, magesmerter, diaré, forstoppelse, munntørrehet, magesår, dyspepsi

Sjeldne: stomatitt/aftøse sår, intestinalt angioødem (se pkt. 4.4)

Svært sjeldne: glossitt, pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier:

Svært sjeldne: nedsatt leverfunksjon, kolestase, gulsott, hepatitt, hepatitt med nekrose, forhøyede leverenzymverdier, forhøyede bilirubinverdier, forhøyet transaminase, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: pruritus med eller uten utslett, utslett og alopesi

Mindre vanlige: angioødem (se pkt. 4.4)

Svært sjeldne: urticaria, Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, fotosensitivitets reaksjoner, erythrodermi, pemfigoid og eksfoliativ dermatitt

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Svært sjeldne: myalgi, artralgi

Sykdommer i nyre og urinveier:

Sjeldne: nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, polyuri, oliguri, hyppig vannlating

Svært sjeldne: nefrotisk syndrom

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

Svært sjeldne: impotens, gynekomasti

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Mindre vanlige: brystmerter, tretthet, ubehag, asteni

Svært sjeldne: feber

Undersøkelser:

Svært sjeldne: proteinuri, eosinofili, økning i serumkalium, reduksjon i serumnatrium, forhøyet BUN, økning i serumkreatinin og serumbilirubin, reduksjon i hemoglobin, hematokritt, leukocytter, trombocytter, positiv antinukleære antistoff (ANA)-test, forhøyet ESR

Immunsystemforstyrrelse:
Ukjent: Insulin autoimmun syndrom

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering er alvorlig hypotensjon, sjokk, sløvhets, bradykardi, elektrolyttubalanse og nyresvikt.

Behandlingstiltak for å hindre absorpsjon (for eksempel ventrikkelskylling, administrering av adsorberende midler og natriumsulfat innen 30 minutter etter inntak) og øke nedbrytinghastigheten må tas i bruk hvis inntaket skjedde nylig. Hvis hypotensjon oppstår, skal pasienten plasseres i sjokkposisjon, og salt- og væskesupplement må gis raskt. Behandling med angiotensin-II kan vurderes. Bradykardi eller omfattende vagale reaksjoner må behandles med administrasjon av atropin. Bruk av pacemaker kan vurderes.

Kaptopril kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ACE-hemmere, usammensatte preparater, ATC-kode: C09A A01

Kaptopril er en svært spesifikk, kompetitiv hemmer av angiotensin-I-konverterende enzym (ACE-hemmer).

Den fordelaktige effekten ved ACE-hemmere synes primært å skyldes hemming av renin-angiotensin-aldosteron-systemet i plasma. Renin er et endogent enzym som syntetiseres i nyrene og frigjøres til blodsirkulasjonen der det omdanner angiotensinogen til angiotensin-I, et relativt inaktivt decapeptid. Angiotensin-I omdannes deretter til angiotensin-II av angiotensinkonverterende enzym, en peptidyl-dipeptidase. Angiotensin-II er en potent vasokonstriktor som gir arteriell vasokonstriksjon og økt blodtrykk, i tillegg til at den også stimulerer binyrene til å skille ut aldosteron. Hemming av ACE fører til redusert plasmanivå av angiotensin-II, som fører til redusert vasopressoraktivitet og til redusert utskillelse av aldosteron. Selv om den sistnevnte reduksjonen er begrenset, kan små økninger av serumkalium forekomme, samt natrium- og væsketap. Når negativ feedback fra angiotensin-II i forbindelse med reninutskillelse stopper, fører det til økt plasmareninaktivitet.

En annen funksjon til det konverterende enzym er å bryte ned det kraftige vasodepressive kininpeptidet bradykinin til inaktive metabolitter. Derfor fører hemming av ACE til økt aktivitet av både sirkulerende og lokalt kallikrein-kininsystem som bidrar til perifer vasodilasjon gjennom å aktivere prostaglandinsystemet. Det er mulig at denne mekanismen er en del av den hypotensive virkningen til ACE-hemmere og er ansvarlig for visse bivirkninger.

Blodtrykkssenkningen er vanligvis maksimal 60 til 90 minutter etter peroral administrasjon av en enkeltdose kaptopril. Varighet av virkningen er doseavhengig. Blodtrykkssenkningen kan være progressiv, og maksimal terapeutisk effekt oppnås først etter flere ukers behandling. Kaptopril og tiazid-diuretika har additiv blodtrykkssenkende effekt.

Hos pasienter med *hypertensjon* fører kaptopril til blodtrykkssenkning både i liggende og stående stilling, men gir ingen økning av hjerterefrekvensen eller vann- og natriumretensjon.

I hemodynamiske undersøkelser forårsaket kaptopril en markert reduksjon i perifer arteriell motstand. Generelt var det ingen klinisk relevante forandringer i nyregjennomblødningen eller glomerulusfiltrasjon. Hos de fleste pasienter begynte den antihypertensive effekten omkring 15 til 30 minutter etter peroral administrasjon av kaptopril. Maksimal effekt ble oppnådd etter 60 til 90 minutter. Maksimal blodtrykkssenkning for en bestemt dose kaptopril ble vanligvis oppnådd etter tre til fire uker.

Ved anbefalt dosering opprettholdes den antihypertensive effekten også ved langtidsbehandling. Midlertidig seponering av kaptopril fører ikke til en hurtig, overdreven blodtrykksøkning (rebound-effekt). Behandling av hypertensjon med kaptopril fører også til redusert venstre ventrikelhypertrofi.

Hemodynamiske undersøkelser av pasienter med *hjertesvikt* viste at kaptopril førte til nedsatt perifer systemisk motstand og økning i venøs kapasitet. Dette førte til reduksjon i hjertets «preload» og «afterload» (redusert ventrikkelfyllningstrykk). I tillegg har behandling med kaptopril vist økning i hjertets minuttvolum, arbeidsindeks og aktivitetskapasitet. En stor, placebokontrollert studie hos *pasienter med dysfunksjon i venstre ventrikel* (LVEF ≤ 40 %) etter hjerteinfarkt, viste at kaptopril (gitt mellom 3. og 16. dag etter infarkt) forlenget overlevelsestiden og reduserte kardiovaskulær mortalitet. Det sistnevnte viste seg som en forsinkelse i utviklingen av symptomatisk hjertesvikt og færre sykehusinnleggelser som følge av hjertesvikt sammenlignet med placebo. Det ble også påvist en reduksjon i tilfeller av re-infarkt og koronare revaskulariseringsinngrep og/eller behov for tilleggsmedisinering med diuretika og/eller digitalis eller økning i doseringen sammenlignet med placebo.

En retrospektiv analyse viste at kaptopril reduserte antall tilfeller av re-infarkt og koronare revaskulariseringsinngrep (ingen av disse var målkriterier i studien).

En annen stor, placebokontrollert studie hos infarktpasienter viste at kaptopril (gitt innen 24 timer etter infarkt og deretter i én måned) førte til betydelig reduksjon i total mortalitet etter 5 uker sammenlignet med placebo. Den gunstige effekten av kaptopril på total mortalitet var fremdeles påvisbar etter et år. Det ble ikke funnet tegn til negative effekter med tanke på tidlig mortalitet på første behandlingsdag.

De kardioprotektive effektene ved behandling med kaptopril er sett uavhengig av pasientens alder eller kjønn, infarktets lokalisasjon og samtidig behandling med kjent effekt i postinfarktperioden (trombolytika, betablokkere og acetylsalisylsyre).

Type 1 diabetisk nefropati

En placebo-kontrollert, multisenter, dobbeltblind klinisk studie hos insulinavhengige (Type 1) diabetikere med proteinuri, med eller uten hypertensjon (samtidig behandling med andre antihypertensiva for å kontrollere blodtrykket var tillatt), ble tiden til dobling av utgangsverdien av kreatinin signifikant redusert (med 51 %) sammenlignet med placebo under behandling med kaptopril. Insidens av terminal nyresvikt (dialyse, transplantasjon) eller død ble også betydelig redusert med kaptopril sammenlignet med placebo (51 %). Hos pasienter med diabetes og mikroalbuminuri, førte kaptoprilbehandling til redusert albuminekskresjon i løpet av to år.

De effektene som kaptoprilbehandling har på bevaring av nyrefunksjonen, kommer i tillegg til de fordeler som redusert blodtrykk kan gi.

Kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin II-reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET ("Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") og VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin II-reseptorantagonist hos pasienter med diabetes mellitus type 2 og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kaptopril er et peroralt virkestoff som ikke krever biotransformering for å virke. Gjennomsnittlig minste absorpsjon er ca. 75 %. Maksimal plasmakonsentrasjon nås i løpet av 60-90 minutter. Mat i mage-tarmkanalen reduserer absorpsjonen med omkring 30-40 %. Ca. 25-30 % av det sirkulerende stoffet er bundet til plasmaproteiner.

Tilsynelatende eliminasjonshalveringstid av uendret kaptopril i blodet er ca. 2 timer. Mer enn 95 % av den absorberte dosen skilles ut i urinen i løpet av 24 timer. 40-50 % er uendret legemiddel, og resten er inaktive disulfide metabolitter (kaptoprildisulfid og kaptoprilcysteindisulfid). Nedsatt nyrefunksjon kan føre til akkumulering. Dosen bør derfor reduseres og/eller doseringsintervallet forlenges hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Dyrestudier viser at kaptopril ikke krysser blod-hjerne-barrieren i noen betydelig grad.

Amming:

I en undersøkelse ble det vist at 12 kvinner som fikk 100 mg kaptopril oralt 3 ganger daglig, hadde en gjennomsnittlig maksimal melkekonsentrasjon på 4,7 mikrog/liter som inntraff 3,8 timer etter inntak. Basert på disse tallene vil den maksimale daglige dosen et spedbarn som ammes får i seg, være mindre enn 0,002 % av morens daglige dose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier utført under organogenesen med kaptopril viser ingen teratogen effekt, men kaptopril har gitt føtal toksisitet hos flere arter, inkludert føtal mortalitet sent i drektigheten, veksthemming og postnatal mortalitet hos rotter. Prekliniske data viser ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av farmakologisk sikkerhet, toksisitet ved gjentatte doser, gentoksisitet eller karsinogenisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumbenzoat (E211)
Sitronsyremonohydrat (E330)

Natriumsitrat (E331)
Dinatriumedetat
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Holdbarhet etter anbrudd: 21 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml farget glassflaske med barnesikker hvit plastkork

1 mg/ml: 1 ml oralsprøyte med 0,01 ml graderingsmerke og 5 ml oralsprøyte med 0,2 ml graderingsmerke og en sprøyteadapter.

5 mg/ml: 5 ml oralsprøyte med 0,2 ml graderingsmerke og en sprøyteadapter og 30 ml målebeger med 5 ml graderingsmerker med ytterligere graderinger på 2,5 ml og 7,5 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjon for administrering via nasogastrisk (NG) sonde

Cuopril mikstur, oppløsning har vist seg å være egnet for bruk med følgende type NG-sonde

Materiale	Utvendig borstørrelse (Fr. enhet)	Innvendig diameter (mm)	Maksimal lengde (cm)
Polyuretan, lateksfri	8	1,7	92

1. Sørg for at den enterale ernæringssonden er fri for obstruksjon før administrering.
2. Skyll enteralrøret med minst 5 ml vann.
3. Administrer den nødvendige dosen av Cuopril mikstur, oppløsning med et egnet måleapparat. Den orale sprøyten som følger med i pakningen skal ikke brukes til administrering via NG-sonde, helsepersonell må bruke en annen egnet enhet.
4. Skyll enteralrøret med vann igjen, med minst 10 ml.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12
6710 Esbjerg V
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-16234

24-16235

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17.11.2025

10. OPPDATERINGSDATO

06.05.2026